

Agentes antimicrobianos nos sistemas adesivos

Adhesive systems: antimicrobial agents

Diogo Oliveira Martins

Aluno do Mestrado Integrado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Mário Ramalho de Vasconcelos

Professor Doutor

Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Ana Isabel Pereira Portela

Professora Doutora

Assistente Convidado pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

RESUMO

A diminuição da resistência de união da interface adesiva ocorre devido à degradação da camada híbrida. A clorhexidina é uma molécula estável, antibacteriana e inibidora das MMPs. O DMAE-CB é, tal como o MDPB, um monômero com propriedades antibacterianas. Este artigo de revisão tem como objetivo avaliar a capacidade antimicrobiana dos sistemas adesivos. A clorhexidina tem capacidade de inibir a atividade bacteriana nos tratamentos restauradores não interferindo nas propriedades mecânicas da interface dentina/adesivo. Os monômeros MDPB e DMAE-CB têm um papel importante na capacidade antimicrobiana, pois mantêm esta propriedade após polimerização. Além da sua atividade antimicrobiana todos os componentes incorporados, clorhexidina, MDPB e DMAE-CB, mostraram ter capacidade de inibir as MMPs.

Palavras-chave: antimicrobiano; antibacteriano; adesivos dentinários; clorhexidina; MDPB; DMAE-CB.

ABSTRACT

The decrease in bond strength of adhesive interface occurs due to degradation of the hybrid layer. The chlorhexidine is a stable antibacterial molecule and a potent inhibitor of MMPs. DMAE-CB is, as MDPB, a monomer with antibacterial properties. This article review aims to evaluate the antimicrobial capacity of adhesive systems. Chlorhexidine is able to inhibit bacterial activity in dental treatments without interfering in the mechanical properties of the interface dentin/adhesive. The monomers MDPB and DMAE-CB have an important role in the antimicrobial ability of adhesive systems because it maintains this property after polymerization. Apart from its antimicrobial activity, all incorporated agents chlorhexidine, MDPB and DMAE-CB, have shown ability to inhibit MMPs.

Keywords: antimicrobial; antibacterial; dental adhesives; clorhexidine; MDPB; DMAE-CB.

Introdução

Os sistemas adesivos são responsáveis pela união dos materiais restauradores à estrutura dentária. A obtenção e manutenção de uma adequada união entre o material restaurador e o tecido dentário é essencial para o sucesso dos tratamentos dentários conservadores (1). Neste momento, a grande questão com que os investigadores desta área se deparam centra-se na longevidade desta união, muito dependente da capacidade de selamento marginal dos materiais, essencial para evitar a infiltração marginal, fator de extrema importância na prevenção de cáries secundárias (1, 2).

Esta propriedade pode ser útil para ultrapassar as limitações destes biomateriais, influenciando a durabilidade e eficácia das resinas compostas. Diversas foram as tentativas de incluir antimicrobianos nos sistemas adesivos, quer no acondicionamento ácido, quer no adesivo propriamente dito. O glutaraldeído fez parte deste histórico, pois tem uma grande capacidade desinfetante, mas foi excluído por prejudicar as capacidades mecânicas dos adesivos (3, 4).

Mais tarde surgiu a clorhexidina, aplicada na cavidade após o acondicionamento ácido, como componente do acondicionador ácido ou como parte integrante do adesivo, com capacidades antibacterianas promissoras mas algo controversa em relação ao seu papel nas propriedades mecânicas dos sistemas adesivos (5, 6).

Com o avanço da tecnologia foram sendo estudados monômeros com propriedades antimicrobianas que não interferissem com as propriedades mecânicas ou, se possível, contribuíssem para uma melhoria das mesmas, como são os casos do brometo de metacrilóiloxidodecildipiridínio (MDPB) (3) e do dimetil metacrilato de cloreto de amónia (DMAE-CB) (7). Mais recentemente foi adicionado metacrilato de zinco a um sistema adesivo com resultados antibacterianos positivos in vitro (8). A tentativa de incorporar extrato a 5% de própolis, uma substância resinosa coletada pelas abelhas melíferas de diferentes tipos de plantas, que é utilizada pelas abelhas na proteção da colmeia contra o ataque de outros insetos e contra a proliferação de microrganismos, incluindo fungos e bactérias, não teve sucesso. Assim como a incorporação de antibióticos, como metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor, por prejudicar significativamente as propriedades mecânicas dos sistemas adesivos (9).

Todos estes componentes têm como objetivo inibir a atividade microbiana de modo a diminuir a degradação da interface estrutura dentária/material restaurador ao longo do tempo (6). Desta forma, os novos materiais tendem a tornar-se não só biocompatíveis e biomiméticos, como também bioativos, participando ativamente na ação antibacteriana, propriedade com grande importância no controlo da cárie dentária (10).

Os procedimentos adesivos no esmalte são considerados, neste momento, muito efetivos, pois o esmalte é um substrato com grande conteúdo mineral e de morfologia homogênea. A adesão ao substrato dentinário é complexa, constituindo um desafio, devido às características intrínsecas e morfológicas da dentina, além da presença da smear layer. A retenção micromecânica é considerada o mecanismo principal de adesão ao esmalte e à dentina e a procura do sistema adesivo com características ideais ainda continua (1, 5).

Uma consequência da atual tendência para simplificar cada vez mais os sistemas adesivos, o que diminui a possibilidade de erros técnicos pela parte do dentista, pois diminui o número de passos clínicos, é a formação de uma camada híbrida mais hidrofílica. Pelas sua maior hidrofília, a camada híbrida poderá, ao longo do tempo, sofrer maior degradação hidrolítica e proteólise das fibras de colagénio desprotegidas presentes na dentina descalcificada. A proteólise é protagonizada por enzimas endógenas da própria dentina (11), aumentando a sua permeabilidade aos fluídos orais e, conseqüentemente, a bactérias cariogénicas, o que pode levar ao aparecimento de cáries secundárias e até mesmo a danos pulpares (12).

Estas enzimas, denominadas metaloproteínases, são uma classe de endopeptidases metalodependentes que permanecem latentes na matriz dentinária durante o desenvolvimento do dente e que podem ser ativadas durante a desmineralização dessa matriz (6).

Por todas estas razões revela-se de grande importância dotar os sistemas adesivos de capacidade antimicrobiana, sem interferir ou melhorando as suas propriedades mecânicas, para que seja aumentada a durabilidade das resinas compostas, o que levará a um aumento do sucesso dos tratamentos dentários conservadores.

Material e Método

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nos motores de busca: "Pubmed" e "B-on". Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "antimicrobial", "antibacterial", "dental adhesives", "clorhexidine", "MDPB", "DMAE-CB". A pesquisa também foi realizada através da combinação das palavras chave: "dental adhesives AND antimicrobial", "dental adhesives AND antibacterial", "dental adhesives AND clorhexidine", "dental adhesives AND MDPB", "dental adhesives AND DMAE-CB". Foi definido o intervalo de tempo entre 15/4/2004 e 15/4/2014 para as pesquisas. Os artigos selecionados foram escritos nas línguas portuguesa e inglesa. Na pesquisa de meta-análises e revisões sistemáticas não foram encontrados artigos com interesse para este trabalho. Foram selecionados ensaios clínicos e artigos de revisão.

Discussão

• Degradação da Interface Adesiva

A adesão à dentina ocorre através da infiltração e polimerização do adesivo na malha de colágeno exposta pela descalcificação proporcionada pelo acondicionamento ácido, formando a camada híbrida. A diminuição progressiva da resistência de união ocorre devido à degradação dessa camada (2, 5, 11-14). O mecanismo preciso da deterioração dos componentes da interface adesiva ainda não é totalmente conhecido. Estudos mostram que este processo envolve os dois substratos, adesivo e dentina, e que é afetado negativamente pela ação da água (degradação hidrolítica) e enzimas

da dentina (degradação enzimática) (5, 11, 13, 15). A hidrólise é um processo químico onde há a quebra de ligações covalentes no polímero por adição de água às ligações éster, resultando numa perda de massa na resina, contribuindo para a redução da força de ligação do adesivo ao longo do tempo (14).

A presença de água remanescente pode interferir na polimerização do sistema adesivo deixando os monômeros residuais mais susceptíveis a lixiviação dessas regiões em particular, o que clinicamente pode levar a sensibilidade pós-operatória, formação de um nicho de biofilme e possivelmente em recorrência da lesão cariosa (4, 11).

Um dos princípios mais importantes a ser respeitado é o de que a dentina deve permanecer húmida para a formação adequada da camada híbrida. Caso esta regra não seja respeitada pode ocorrer o rompimento da linha de união e, conseqüentemente, a formação de fendas devido à força gerada durante a contração de polimerização das resinas restauradoras ou durante os esforços mastigatórios (15). Idealmente os procedimentos adesivos deveriam ser realizados na ausência de água utilizando resinas hidrofóbicas, mais estáveis ao longo do tempo (2).

A profundidade de desmineralização da dentina resultante da aplicação do acondicionador ácido, geralmente excede a capacidade de infiltração dos monômeros resinosos, resultando na formação de uma zona de dentina desmineralizada e desprovida de proteção na base da camada híbrida (5). Assim, forma-se uma área susceptível a infiltração de fluídos e bactérias, como uma membrana permeável (13). A interface resina/dentina degrada-se, em particular, quando exposta a fluídos orais ou à água por períodos de tempos que variam de meses a anos (2). Na cavidade oral, fatores como a humidade, o estresse físico, hábitos mastigatórios, componentes da dieta e mudanças de temperatura e pH ao atuarem simultaneamente podem acelerar a degradação dos sistemas adesivos (11).

Quando os acondicionadores ácidos são utilizados para remover a smear layer, resultando na desmineralização da superfície da dentina, existe o risco de, após a aplicação do adesivo, como referido anteriormente, este não envolver completamente as fibras de colágeno que foram expostas na etapa anterior. Essas fibras tornam-se susceptíveis à ação de enzimas proteolíticas. Essas enzimas são conhecidas como metaloproteínases endógenas (MMP) e estão presentes na matriz extracelular dos tecidos dos mamíferos, como por exemplo na dentina humana, e possuem intensa atividade metabólica de remodelação e degradação de vários tipos de colágeno (2, 11).

Sabe-se que este grupo de enzimas, zinco e cálcio dependentes são inativadas pela descida de pH, pelo que, quando o acondicionador é lavado da superfície ou quando os monômeros ácidos dos sistemas adesivos autocondicionantes são polimerizados, esse efeito inibitório deixa de existir (16).

Com a descoberta da ação das MMPs sobre a camada híbrida, nomeadamente, a sua degradação, os estudos cen-

traram-se na pesquisa de substâncias capazes de interferir nesse processo, como é exemplo a clorhexidina (5).

Outra questão relativamente aos sistemas adesivos reside na redução do tempo despendido para o protocolo adesivo. A simplificação da técnica adesiva diminuiu a probabilidade de erro no que se refere ao controlo da humidade, por conseguinte, reduziu a probabilidade da ocorrência de falhas na camada de união e de sensibilidade pós-operatória. Apesar da simplificação ter vantagens em termos de tempo clínico, a utilização destes sistemas adesivos pode, ao longo do tempo, apresentar maior degradação hidrolítica, tornando-se mais permeáveis aos fluidos orais e, consequentemente, a bactérias cariogênicas. Além disso, quando sistemas adesivos simplificados (autocondicionantes) são utilizados, a hibridização ocorre sem que ocorra a remoção da smear layer, ou lama dentinária, que permanece incorporada na camada híbrida. Por este motivo, surgiu a hipótese de presença e atividade de bactérias remanescentes nesta zona e a proposta da incorporação de agentes antibacterianos nos sistemas adesivos, mesmo quando não há, aparentemente, possibilidade de infiltração (12).

• Clorhexidina

A clorhexidina (digluconato de clorhexidina - nomenclatura química) é uma biguanida com propriedades catiónicas. É um molécula estável, antibacteriana de largo espectro em elevadas concentrações e bacteriostático em baixas concentrações, de reduzida toxicidade para o organismo, excretada pelas vias normais e biocompatível. Soluções de clorhexidina têm afinidade com as estruturas dentárias, que é aumentada com o acondicionamento ácido das mesmas, fato que promove a sua adesão à dentina, pois possui íons positivos que se ligam aos grupos fosfato (2, 5, 17).

Devido à sua atividade catiónica, facilmente é absorvida, rompendo as paredes, carregadas negativamente, das bactérias. As espécies *S. mutans* e *S. sobrinus*, responsáveis pelo desenvolvimento inicial da cárie, são muito sensíveis ao efeito antibacteriano da clorhexidina (3). Além da sua capacidade antimicrobiana, a clorhexidina é um forte inibidor das MMPs, mais especificamente das MMP-2, -8 e -9 (2, 5, 6, 16, 18). Esta inibição ocorre devido a um mecanismo de quelação para as MMP-2 e -9 e devido à interação da clorhexidina com os grupos sulfidrilo essenciais e/ou com a cisteína dos locais ativos no caso da MMP-8 (16). Mesmo a baixas concentrações (0,2%) a clorhexidina funciona como inibidor da matriz de MMPs, prevenindo tanto a degradação da rede de colágeno, como, consequentemente, a desintegração da interface de união (6).

A degradação das fibrilas de colágeno expostas na união resina-dentina, embora inevitável, pode ser atenuada por substâncias sintéticas que mimetizam a ação dos inibidores biológicos das MMPs, como é o caso da clorhexidina. Desta forma, esta tem sido aplicado em diferentes passos clínicos: antes do ataque ácido, depois do ataque ácido, incluído no ataque ácido e incluído no adesivo, com o objetivo de au-

mentar a longevidade da união entre estrutura dentária e o material restaurador, através da redução da degradação da mesma, sem aumentar o número de passos no protocolo adesivo, pois a clorhexidina consegue inibir as proteases tanto em meio aquoso como em meio ácido (2, 4, 6, 16, 18-20).

• MDPB e DMEA-CB

O MDPB é um monômero, sintetizado pela combinação de um grupo metacrilato com uma amônia quaternária, o brometo de metacriloiloxidodecilmiridínio, com efeito antibacteriano de largo espectro e capacidade de copolimerizar com outros monômeros. A sua forte ação antibacteriana deve-se ao fato de ter na sua composição uma amônia quaternária e por este motivo apresenta agentes catiónicos ativos na sua superfície (2-4, 6, 7, 10, 12, 13, 17, 21, 22).

Por possuírem grupos hidrofílicos e hidrofóbicos, as moléculas de MDPB permitem interações iônicas e hidrofóbicas. Acredita-se que a interação com bactérias ocorre por ligações catiónicas aos grupos fosfato do ácido teicoico da parede celular de bactérias Gram-positivas e aos grupos fosfatos da parede celular e polissacarídeos da membrana de bactérias Gram-negativas, rompendo as paredes celulares das bactérias. Quando este composto é adicionado a um material resinoso, como um sistema adesivo, demonstra uma significativa atividade na inibição da proliferação bacteriana e no desenvolvimento de biofilme constituído por *S. mutans* na sua superfície, além de aumentar a hidrofília do adesivo melhorando a estabilidade da interface adesiva (3, 17).

Ocorrida a polimerização, o monômero reduz a sua atividade antibacteriana como bactericida, mas permanece a sua atividade antibacteriana como bacteriostático, atuando por contato nas bactérias ao desintegrar as suas paredes, sem haver libertação para o meio do mesmo, o que o mantém funcional ao longo do tempo (3, 6, 7, 10, 21, 22).

As propriedades físicas e mecânicas dos materiais contendo MDPB são comparáveis aos que não o apresentam na sua composição. A sua incorporação mantém as propriedades originais dos adesivos, tais como, eficácia de união, estabilidade, grau de conversão e adaptação marginal (4, 10, 21), estáveis ao longo do tempo, além de ser biocompatível (6, 23).

Por ser um monômero mais hidrofóbico que o hidroxietyl metacrilato (HEMA), a sua incorporação aumenta a viscosidade do adesivo, o que pode levar a um leve decréscimo na capacidade de infiltração do adesivo na dentina desmineralizada (6).

Posto isto, este monômero vem sendo incorporado com sucesso em resinas compostas e sistemas adesivos (7), sendo um exemplo de um sistema adesivo comercializado com MDPB na sua composição o Clearfil Protect Bond®. O MDPB pode ser considerado como o mais promissor candidato a ser aceite como um verdadeiro “non-agent-releasing” monômero antibacteriano (13).

O DMAE-CB é, tal como o MDPB, um monômero composto pela combinação de um grupo metacrilato, polimerizável, com um grupo amônia quaternária, responsável pelas

propriedades antibacterianas. Este monômero tem o mesmo princípio antibacteriano que o anterior: bactericida antes de polimerizar e após polimerização tem um efeito bacteriostático por contato (4, 6, 7, 15, 24, 25).

Os monômeros não polimerizados ou os produtos de degradação dos monômeros referidos anteriormente podem ser libertados e ter um efeito adverso nos tecidos circundantes. Apesar das propriedades satisfatórias em termos antibacterianos e de adesividade que confere aos adesivos onde foram incorporados, a sua segurança biológica ainda não foi suficientemente estudada, pelo que a sua efetividade clínica ainda não está completamente estabelecida (4, 7, 15, 25).


Conclusão

A capacidade antimicrobiana dos sistemas adesivos é uma realidade nos dias de hoje, quer seja através da incorporação de substâncias como a clorhexidina, um potente antibacteriano, nos vários elementos do protocolo adesivo, quer seja pela incorporação de monômeros com capacidades antibacterianas no primer, como são exemplos o MDPB e o DMAE-CB.

Através da revisão de literatura realizada neste trabalho, pôde-se constatar que a clorhexidina tem capacidade de inibir a atividade bacteriana nos tratamentos restauradores. Com a vantagem de não interferir ou até melhorar as propriedades mecânicas da interface dentina/adesivo, tais como, maior resistência de união à microtração e menor nanoinfiltração. Apesar dos resultados positivos, estas afirmações não são totalmente consensuais.

Os monômeros antibacterianos MDPB e DMAE-CB mostraram ter um papel importante na capacidade antimicrobiana dos sistemas adesivos autocondicionantes, pois mantêm esta propriedade mesmo após polimerização.

Além da sua comprovada atividade antimicrobiana todos os componentes incorporados, clorhexidina, MDPB e DMEA-CB, mostraram ter capacidade de inibir as MMPs, responsáveis pela degradação da matriz de colágeno.

São necessários mais estudos nesta área por forma a colmatar as limitações ainda existentes e ainda pesquisar novos componentes que confirmem aos sistemas adesivos as propriedades ideais. 

Referências ::

1. COELHO, A, CANTA, JP, MARTINS, JNR, et al. Perspectiva histórica e conceitos atuais dos sistemas adesivos amelodentinários - revisão da literatura. *Rev. Port. Estomatol. Med. Dent. e Cir. Maxilofac.* 2012; 53: 39-46.
2. GRANDE, RS. Avaliação da aplicação da clorexidina na resistência de união de sistemas adesivos convencionais. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Universidade Estadual de Ponta Grossa. 2008
3. THOMÉ, T. Análise in vitro do efeito inibitório de restaurações contendo o monômero antibacteriano mdpb na progressão de cáries secundárias em raízes dentárias. Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Dentística) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. 2009
4. ESTEVES, CM, REIS, AF, RODRIGUES, JA. Atividade antibacteriana de sistemas adesivos autocondicionantes. *Revista Saúde.* 2010; 4, 10-17.
5. ABIDO, R. Efeito da clorexidina na camada híbrida dentinária. Tese (Monografia apresentada à unidade de Pós-graduação da Faculdade Ingá - UNINGÁ - Passo Fundo-RS como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Dentística). Passo Fundo. 2011.
6. SHAFIEI, F, MEMARPOUR, M. Antibacterial activity in adhesive dentistry: a literature review. *Gen. Dent.* 2012; 60, 346-56.
7. CHAI, Z, et al. The bonding property and cytotoxicity of a dental adhesive incorporating a new antibacterial monomer. *J. Oral Rehabil.* 2011; 38: 849-56.
8. HENN, S, et al. Characterization of an antimicrobial dental resin adhesive containing zinc methacrylate. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2011; 22: 1797-802.
9. BOND, P. Avaliação da capacidade antimicrobiana dos sistemas adesivos associados a própolis ou a antibióticos sobre *S. mutans*. *Rev. Ciênc. Méd.* 2007; 16 (1): 15-22.
10. IMAZATO, S. Bio-active restorative materials with antibacterial effects : new dimension of innovation in restorative dentistry. *Dent. Mater. J.* 2009; 28: 11-9.
11. LUNA, G, GOMES, S. Restaurações adesivas com resina composta : durabilidade da linha de união. 2010; 22; 56-64.
12. VASCONCELOS, SMLC. Avaliação in situ da influência da utilização de diferentes sistemas adesivos no desenvolvimento da cárie secundária em esmalte. Fortaleza. Dissertação [Mestrado]. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem; 2008.
13. SHINOHARA, MS. Efeito do flúor de um sistema adesivo na resistência. Piracicaba. Tese [Doutorado]. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba; 2007.
14. BRESCHI, L, et al. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dent. Mater.* 2008; 24; 90-101.
15. ESTEVES, CM. Ação antibacteriana e potencial cariostático de sistemas adesivos autocondicionantes. Dissertação (Mestrado em Odontologia, área de concentração em Dentística) - Centro de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Guarulhos. Guarulhos. 2010.
16. STANISLAWCZUK, R, REIS, A, LOGUERCIO, AD. A 2-year in vitro evaluation of a chlorhexidine-containing acid on the durability of resin-dentin interfaces. *J. Dent.* 2011; 39, 40-7.
17. ESTEVES, CM, OTA-TSUZUKI, C, REIS, AF, et al. Antibacterial activity of various self-etching adhesive systems against oral streptococci. *Oper. Dent.* 2010; 35; 448-53.
18. YIU, CK, HIRAISHI, N, TAY, FR, et al. Effect of chlorhexidine incorporation into dental adhesive resin on durability of resin-dentin bond. *J. Adhes. Dent.* 2012; 14: 355-62.
19. STANISLAWCZUK, R, et al. Chlorhexidine-containing acid conditioner preserves the longevity of resin-dentin bonds. *Oper. Dent.* 2009; 34: 481-90.
20. POMACÓNDOR-HERNÁNDEZ, C, ANTUNES, ANDG, HIPÓLITO, V, et al. Effect of replacing a component of a self-etch adhesive by chlorhexidine on bonding to dentin. *Braz. Dent. J.* 2013; 24: 335-9.
21. KIM, SR, SHIN, DH. Antibacterial effect of self-etching adhesive systems on *Streptococcus mutans*. *Restor. Dent. Endod.* 2014; 39, 32-8.
22. CAL, E, TÜRKÜN, LS, TÜRKÜN, M, et al. Effect of an antibacterial adhesive on the bond strength of three different luting resin composites. *J. Dent.* 2006; 34: 372-80.
23. YUDOVIN-FARBER, I. Bioactive polyelectrolytes. Thesis submitted for the degree of "Doctor of Philosophy". Hebrew University. 2008.
24. XIAO, YH, et al. Antibacterial activity and bonding ability of an adhesive incorporating an antibacterial monomer DMAE-CB. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2009; 90: 813-7.
25. SAI, M, et al. The cytotoxicity of methacryloxyethyl cetyl ammonium chloride, a cationic antibacterial monomer, is related to oxidative stress and the intrinsic mitochondrial apoptotic pathway. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 2011; 44, 1125-33.

Recebido em: 06/06/2014 / Aprovado em: 08/07/2014

Diogo Oliveira Martins

Rua Marques Rodrigues, 31

Estarreja, Portugal - CEP: 3860-297

E-mail: diogo_martins_4@hotmail.com